

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Droperidol Hikma 2,5 mg/ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2,5 mg Droperidol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 3,0 - 3,8

Osmolalität: nicht mehr als 40 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Erwachsenen und als Therapie der 2. Wahl, bei Kindern (2 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 18 Jahre).

Zur Vorbeugung von durch Morphin und Morphinderivate induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen während postoperativer Patienten-kontrollierter Analgesie (PCA).

Zu Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Droperidol: siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Zur intravenösen Anwendung. Die Lösung muss langsam verabreicht werden (hypotone Lösung).

##### Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

*Erwachsene:* 0,625 mg bis 1,25 mg (0,25 bis 0,5 ml).

*Ältere Patienten (über 65 Jahre):* 0,625 mg (0,25 ml)

*Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen:* 0,625 mg (0,25 ml)

*Kinder und Jugendliche:*

*Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre):* 10 bis 50 Mikrogramm/kg (bis zu einer Höchstdosis von 1,25 mg).

*Kinder (unter 2 Jahre):* Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, Droperidol 30 Minuten vor dem voraussichtlichen Operationsende zu verabreichen. Weitere Dosen können je nach Bedarf alle 6 Stunden verabreicht werden.

Die Dosierung sollte auf den Einzelfall angepasst werden. Zu den Faktoren, die hier zu berücksichtigen sind, gehören Alter, Körpergewicht, Anwendung von anderen Arzneimitteln, die Art der Anästhesie und des chirurgischen Verfahrens.

Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, induziert durch Morphin und Morphinderivate bei der postoperativen Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA).

*Erwachsene:* 15 bis 50 Mikrogramm Droperidol pro mg Morphin, bis zu einer Maximaldosis von 5 mg Droperidol pro Tag.

*Ältere Patienten (über 65 Jahre), Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen:* Es stehen keine Daten bezüglich der Anwendung bei der PCA zur Verfügung.

*Kinder und Jugendliche:*

*Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre):* bei PCA nicht indiziert.

Bei Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Arrhythmie oder einem vermuteten Risiko hierfür sollte eine fortlaufende Puls-Oximetrie durchgeführt und nach jeder i.v. Injektion für 30 Minuten fortgesetzt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Droperidol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegen Butyrophenone;
- Bekanntem oder vermutetem verlängerten QT-Intervall (QTc >450 ms bei Frauen und >440 ms bei Männern). Dies gilt auch für Patienten mit kongenital verlängertem QT-Intervall, Patienten mit kongenital verlängertem QT-Intervall in der Familienanamnese und Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5);
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie;
- Bradykardie (<55 Herzschläge pro Minute);
- Bekannter Begleitmedikation, die zu Bradykardie führen kann;
- Phäochromozytom;
- Komatösen Zuständen;

- Parkinson-Krankheit;
- Schwerer Depression.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Zentrales Nervensystem

Droperidol kann eine durch andere ZNS-depressiv wirkende Arzneimittel hervorgerufene ZNS-Depression verstärken. Patienten unter Allgemeinanästhesie, die Arzneimittel mit ausgeprägt ZNS-dämpfender Wirkung erhalten oder Symptome einer ZNS-Depression zeigen, sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid und anderen Neuroleptika kann zu einer Zunahme extrapyramidalen Symptome führen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie (oder Epilepsie in der Anamnese) und mit Erkrankungen, die zu erhöhter Epilepsie- oder Krampfneigung führen.

##### Herz-Kreislauf-System

Leichte bis mäßige Hypotonie und gelegentliche (Reflex-)Tachykardie sind bei der Anwendung von Droperidol beobachtet worden. Diese Reaktion klingt für gewöhnlich spontan ab. Bei persistierender Hypotonie sollte jedoch eine mögliche Hypovolämie in Betracht gezogen werden und ein entsprechender Flüssigkeitsausgleich erfolgen.

Patienten, die folgende Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien aufweisen oder bei denen ein entsprechender Verdacht besteht, sollten vor der Anwendung von Droperidol genau untersucht werden:

- Schwere Herzkrankheit in der Anamnese einschließlich schwerer ventrikulärer Arrhythmie, AV-Block 2. oder 3. Grades, Sinusknoten-Dysfunktion, kongestive Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit und linksventrikuläre Hypertrophie
- Plötzlicher Herztod in der Familienanamnese
- Niereninsuffizienz (insbesondere bei chronischen Dialysepatienten)
- Schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Ateminsuffizienz
- Risikofaktoren für Elektrolytstörungen, z. B. bei Patienten, die Abführmittel, Glucocorticoide oder nicht-kaliumsparende Diuretika einnehmen, in Zusammenhang mit der Anwendung von Insulin in Akutsituationen oder bei Patienten mit länger andauerndem Erbrechen und/oder Diarrhoe

Bei Patienten mit einem Risiko für kardiale Arrhythmien müssen vor der Anwendung von Droperidol die Serumelektrolytwerte und der Kreatininwert kontrolliert und eine QT-Verlängerung ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Arrhythmie oder einem vermuteten Risiko hierfür, sollte eine fortlaufende Puls-Oximetrie durchgeführt und nach jeder i.v. Injektion für 30 Minuten fortgesetzt werden.

##### Allgemein

Um einer QT-Verlängerung vorzubeugen, ist besondere Vorsicht bei Patienten geboten, die Arzneimittel einnehmen, die zu einer Störung des Elektrolythaushalts (Hypokalämie und/oder

Hypomagnesiämie) führen können, wie z. B. nicht-kaliumsparende Diuretika, Abführmittel und Glucocorticoide.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP) CYP1A2 und/oder CYP3A4 hemmen, könnten den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkdauer verlängern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Droperidol gleichzeitig mit starken CYP1A2- und CYP3A4-Hemmern angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, bei denen ein Alkoholmissbrauch bekannt ist oder vermutet wird oder die aktuell große Mengen an Alkohol zu sich genommen haben, sollten vor der Gabe von Droperidol sorgfältig untersucht werden.

Im Falle einer ungeklärten Hyperthermie muss die Behandlung unbedingt abgebrochen werden, da dies ein Anzeichen eines malignen neuroleptischen Syndroms sein kann.

Unter Behandlung mit Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, zeigen oftmals erworbene Risikofaktoren für VTE. Deshalb sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Droperidol identifiziert und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

Die Dosis sollte für ältere Personen und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Arzneimittel, die bekanntermaßen durch QT-Verlängerung Torsade de Pointes hervorrufen, dürfen nicht gleichzeitig mit Droperidol angewendet werden. Beispiele dafür sind:

- Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol)
- Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
- Fluorchinolon-Antibiotika (z. B. Sparfloxacin)
- Antihistaminika (z. B. Astemizol, Terfenadin)
- Bestimmte Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Haloperidol, Pimozid, Thioridazin)
- Antimalaria-Mittel (z. B. Chloroquin, Halofantrin)
- Cisaprid, Domperidon, Methadon, Pentamidin.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die extrapyramidale Symptome hervorrufen, z.B. Metoclopramid und andere Neuroleptika, kann zu einer erhöhten Inzidenz dieser Symptome führen und sollte daher vermieden werden.

Der Konsum alkoholischer Getränke oder alkoholhaltiger Arzneimitteln sollte vermieden werden.

##### Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung geboten

Um einer QT-Verlängerung vorzubeugen, ist besondere Vorsicht bei Patienten geboten, die Arzneimittel einnehmen, die zu einer Störung des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie

und/oder Hypomagnesiämie) führen können, wie z. B. nicht-kaliumsparende Diuretika, Abführmittel und Glucocorticoide.

Droperidol kann die Wirkung von Beruhigungsmitteln (Barbiturate, Benzodiazepine, Morphinderivate) verstärken. Dasselbe gilt für antihypertensive Arzneimittel, was eine orthostatische Hypotonie zur Folge haben kann.

Wie andere Beruhigungsmittel kann auch Droperidol die respiratorisch-depressive Wirkung von Opioiden verstärken.

Da Droperidol Dopamin-Rezeptoren blockiert, kann die Wirkung von Dopamin-Agonisten wie z. B. Bromocriptin, Lisurid und L-Dopa abgeschwächt sein.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP) CYP1A2 und/oder CYP3A4 hemmen, können den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkdauer verlängern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Droperidol gleichzeitig mit CYP1A2-Hemmern (z.B. Ciprofloxacin, Ticlopidin), CYP3A4-Hemmern (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Verapamil) oder Hemmern beider Isoenzyme (z. B. Cimetidin, Mibefradil) angewendet wird.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Fertilität

In Studien an männlichen und weiblichen Ratten zeigten sich keine Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Wirkung von Droperidol auf die Fertilität ist noch nicht geklärt.

##### Schwangerschaft

Eine begrenzte Menge an klinischen Daten hat keine Zunahme eines Risikos für Fehlbildungen aufgezeigt.

An Ratten ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Droperidol. Tierstudien geben nur unzureichend Aufschluss über die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Embryo/Fötus, Geburt und postnatale Entwicklung.

Bei Neugeborenen, deren Mütter unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Neuroleptika standen, wurden vorübergehende neurologische Störungen extrapyramidaler Natur festgestellt. In der Praxis ist es, als Vorsichtsmaßnahme, vorzuziehen, Droperidol während der Schwangerschaft nicht anzuwenden. Sollte im fortgeschrittenen Stadium einer Schwangerschaft die Anwendung notwendig sein, wird die Kontrolle der neurologischen Funktionen des Neugeborenen empfohlen.

##### Stillzeit

Es ist bekannt, dass Neuroleptika vom Butyrophenon-Typ in die Muttermilch ausgeschieden werden; die Behandlung mit Droperidol sollte auf eine einzige Anwendung beschränkt werden. Eine wiederholte Anwendung wird nicht empfohlen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Droperidol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten sollten nach der Anwendung von Droperidol 24 Stunden keine Fahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Laut klinischen Erfahrungsberichten sind Benommenheit und Sedierung die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Weniger häufig wurden Hypotonie, kardiale Arrhythmie, malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und Symptome in Zusammenhang mit NMS sowie zusätzlich Bewegungsstörungen wie Dyskinesie und Fälle von Angst oder motorische Unruhe beobachtet.

System- organklasse	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegent- lich ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	Sehr selten ( $< 1/10.000$ )	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar )
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Fehlerhafte Blutzusammensetzung	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion; Angio- ödem; Über- empfind- lichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Unzureichende Sekretion des antidiuretischen Hormons
Psychiatrische Erkrankungen		Angst- zustände; Unruhe / Akathisie;	Verwirr- heits- zustände; motorisch	Dysphorie	Halluzinationen

			e Unruhe		
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit	Dystonie; Okulogyration		Extrapyramidale Störungen; Krampfanfälle; Tremor	Epileptische Anfälle; Parkinson-Krankheit; psychomotorische Hyperaktivität Koma
Herz-erkrankungen		Tachykardie; Schwindel	Kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Arrhythmien	Herzstillstand, Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im EKG	
Gefäß-erkrankungen	Hypotonie				Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					Bronchospasmus; Laryngospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Malignes neuroleptisches Syndrom (NMS)	Plötzlicher Herztod	

Gelegentlich wurden Symptome beobachtet, die potenziell mit einem NMS assoziiert sind, z.B. veränderte Körpertemperatur, Muskelstarre und Fieber. Veränderungen des mentalen Zustands mit Verwirrtheit oder motorischer Unruhe und Bewusstseinsveränderungen wurden beobachtet. Eine Instabilität des vegetativen Nervensystems kann sich als Tachykardie, schwankender Blutdruck, starkes Schwitzen/Speichelfluss und Tremor manifestieren. In Extremfällen kann NMS zu Koma, Störungen der Nierenfunktion und/oder hepatobiliären Störungen führen.

Vereinzelte Fälle von Amenorrhö, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie und Oligomenorrhö waren assoziiert mit Langzeitexposition bei psychiatrischen Indikationen.

Unter Behandlung mit Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose, berichtet worden – die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die Symptome einer Überdosierung von Droperidol entsprechen einer Verlängerung seiner pharmakologischen Wirkung.

Die Symptome einer unbeabsichtigten Überdosierung sind psychische Indifferenz mit Übergang zu Schlafzuständen, manchmal in Verbindung mit erniedrigtem Blutdruck.

Bei höherer Dosis oder empfindlichen Patienten können extrapyramidale Störungen auftreten (verstärkter Speichelfluss, abnormale Bewegungen, manchmal Muskelstarre). Bei toxischen Dosierungen können Krämpfe auftreten.

Selten wurden Fälle eines verlängerten QT-Intervalls, einer ventrikulären Arrhythmie und eines plötzlichen Herztods beobachtet.

### Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Wenn jedoch extrapyramidale Reaktionen auftreten, sollte ein Anticholinergikum verabreicht werden.

Bei einer Überdosierung mit Droperidol sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen eines verlängerten QT-Intervalls überwacht werden.

Faktoren, die Torsade de Pointes begünstigen, z. B. Störungen im Elektrolythaushalt (insbesondere Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) und Bradykardie, sollten berücksichtigt werden.

Eine ausgeprägte Hypotonie sollte durch Erhöhung des Zirkulationsvolumens und andere geeignete Maßnahmen behandelt werden. Auf die Freihaltung der Atemwege und ausreichende Sauerstoffzufuhr ist zu achten; die Verwendung einer Larynxmaske oder eines endotrachealen Tubus können erforderlich sein.

Falls erforderlich, sollte der Patient für 24 Stunden oder länger unter Beobachtung stehen; für eine Stabilisierung der Körpertemperatur und ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Butyrophenon-Derivate  
ATC-Code: N05AD08

Droperidol ist ein Butyrophenon-Neuroleptikum. Sein pharmakologisches Profil ist hauptsächlich durch eine Dopamin-hemmende und eine schwache  $\alpha_1$ -adrenolytische Wirkung gekennzeichnet.

Droperidol hat keine anticholinerge und antihistaminerge Wirkung.

Droperidol besitzt eine hemmende Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren in der Chemotrigger-Zone der Area postrema und ist daher stark antiemetisch und besonders wirksam bei der Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen und/oder induziert durch opioide Analgetika.

Bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg führt Droperidol zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks. Dies ist in einer ersten Phase bedingt durch einen verminderten kardialen Output und nachfolgend durch die Verminderung des kardialen Preload. Diese Änderungen treten unabhängig von einer Veränderung in der myokardialen Kontraktilität oder des vaskulären Widerstands auf. Droperidol beeinträchtigt weder die myokardiale Kontraktilität noch die Herzfrequenz und hat deshalb keine negative inotrope Wirkung. Seine schwach hemmende Wirkung auf  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren kann eine leichte Hypotonie verursachen, zu einem verringerten peripheren, vaskulären Widerstand führen und den Blutdruck in den Pulmonalarterien senken (insbesondere wenn dieser ungewöhnlich hoch ist). Es kann auch die Inzidenz von durch Epinephrin ausgelösten Arrhythmien reduzieren, verhindert aber nicht andere Formen von kardialen Arrhythmien.

Droperidol besitzt bei einer Dosis von 0,2 mg/kg aufgrund seiner Wirkung auf die myokardiale Kontraktilität (Verlängerung der Refraktärperiode) und einer Senkung des Blutdrucks eine spezifische antiarrhythmische Wirkung.

Zwei Studien (eine plazebo-kontrollierte Studie und eine Studie kontrolliert durch ein Vergleichsanzneimittel), die im Rahmen einer Allgemeinanästhesie durchgeführt wurden und zur genaueren Untersuchung der QTc-Veränderungen im Zusammenhang mit der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen mit einer geringen Dosis Droperidol (0,625 und 1,25 mg intravenös bzw. 0,75 mg intravenös) dienten, zeigten eine Verlängerung des QT-Intervalls 3-6 Minuten nach Gabe von 0,625 und 1,25 mg Droperidol (um  $15 \pm 40$  bzw.  $22 \pm 41$  ms). Diese Veränderungen unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Beobachtungen bei der Anwendung von Natriumchloridlösung ( $12 \pm 35$  ms). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Droperidol- und Natriumchlorid-Gruppen bezüglich der Zahl von Patienten mit einer Verlängerung des QTc von mehr als 10 % im Vergleich zu den Ausgangswerten. Für eine durch Droperidol ausgelöste QTc-Verlängerung nach einer Operation gab es keinen Nachweis.

Aus Elektrokardiogramm- oder 12-kanal-EKG-Ableitungen ergeben sich keine Hinweise auf ektopische Herzschläge während der perioperativen Phase. Die Vergleichsstudie mit 0,75 mg

Droperidol intravenös vs. Vergleichs Arzneimittel weist eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls auf (maximal  $17 \pm 9$  ms in der zweiten Minute nach Droperidol-Injektion im Vergleich zu QTc-Messungen vor Behandlung), wobei das QTc-Intervall nach der 90. Minute signifikant niedriger ist.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkung einer intravenösen Einzeldosis setzt 2–3 Minuten nach Anwendung ein. Die beruhigende und sedative Wirkung kann 2–4 Stunden lang anhalten, wobei die Aufmerksamkeit bis zu 12 Stunden beeinträchtigt sein kann.

### Verteilung

Nach intravenöser Anwendung fällt die Plasmakonzentration während der ersten 15 Minuten rasch ab. Die Plasma-Protein-Bindung beträgt 85–90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 1,5 l/kg.

### Biotransformation

Droperidol wird in der Leber extensiv metabolisiert und unterliegt einer Oxidation, Dealkylierung, Demethylierung und Hydroxylierung durch die Cytochrom P450 Isoenzyme 1A2 und 3A4 und in einem geringeren Ausmaß durch 2C19. Die Metaboliten zeigen keine neuroleptische Aktivität.

### Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Abbau; die Ausscheidung erfolgt zu 75% durch die Nieren. Nur 1% des Wirkstoffs wird unverändert über den Urin und 11% über den Stuhl ausgeschieden. Die Plasma-Clearance beträgt 0,8 (0,4–1,8) l/min. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) beträgt  $134 \pm 13$  Minuten.

### Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit 12 Kindern (im Alter von 3,5 bis 12 Jahren) waren die berichteten Werte für Verteilungsvolumen und Clearance niedriger als die bei erwachsenen Probanden ( $0,58 \pm 0,29$  l/kg und 4,66 bzw. 2,28 ml/kg\*min.) und verringern sich parallel zu einander. Die Eliminationshalbwertszeit ( $101,5 \pm 26,4$  min) war ähnlich wie bei Erwachsenen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zum genotoxischen oder karzinogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die nicht-klinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Elektrophysiologische *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen für Droperidol insgesamt ein Risiko zur Verlängerung des QT-Intervalls beim Menschen an.

Die freie Spitzenplasmakonzentration von Droperidol beim Menschen ist ungefähr 4 Mal höher bis 25 Mal niedriger als die Droperidol-Konzentrationen, die in den verschiedenen *in-vitro*- und *in-vivo*-Testsystemen zur Beurteilung der Wirkung dieses Arzneimittels auf die kardiale Repolarisation die jeweiligen Endpunkte beeinflussten. Die Plasmaspiegel fallen um etwa eine Zehnerpotenz innerhalb der ersten 20 Minuten nach Anwendung.

## Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel, wenn es wie vorgeschrieben beim Patienten angewendet wird, ein Risiko für die Umwelt darstellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Milchsäure  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Inkompatibel mit Barbituraten.  
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach Anbruch: sofort verwenden.

Nach Verdünnung:

Die Kompatibilität von Droperidol mit Morphinsulfat in Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) (14 Tage bei Raumtemperatur) ist in Plastikspritzen nachgewiesen worden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren.  
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2 ml Durchstechflaschen aus braunem Typ I Glas mit 1 ml Injektionslösung.  
Packungen mit 10 und 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.  
Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Lösung muss vor Gebrauch visuell kontrolliert werden. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

Zur Anwendung bei der PCA:

Droperidol und Morphin in eine Spritze aufziehen und mit Natriumchlorid Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) auf das erforderliche Volumen auffüllen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e, 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem, SNT  
Portugal

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochamer Str. 13  
82152 Martinsried  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

95975.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

18.01.2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

01/2018